

## 人蔘사포닌의 急性 및 亞急性 毒性에 관한 研究

李東權 · 林昌珍 · 金斗河 · 洪淳根 · 朴恩希\* · 韓龍男\*\*

韓國人蔘煙草研究所 · 淑明女子大學校 藥學大學\* · 서울大學校 生藥研究所\*\*

(Received July 20, 1982)

Dong-Kwon Rhee, Chang-Jin Lim, Doo-Ha Kim Soon-Keun Hong  
Eun-Hee Park\* and Yong-Nam Han\*\*.

Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Seoul 110, Korea and \*College of Pharmacy,  
Sookmyung Women's University, Seoul 140 and \*\*Natural Products Research  
Institute, Seoul National University, Seoul 110, Korea

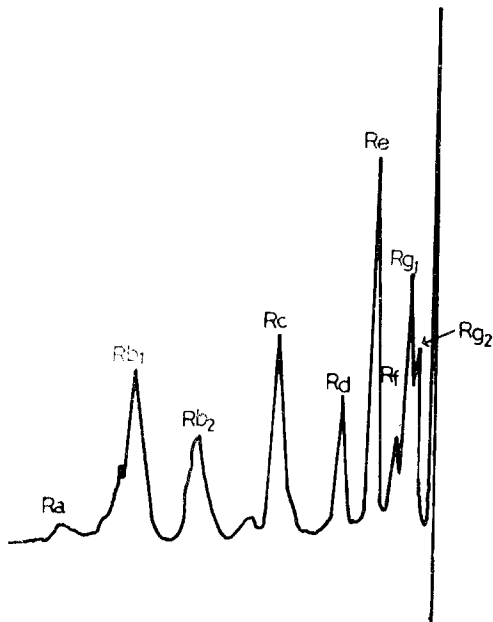
### Studies on the Acute and Subacute Toxicity of Ginseng Saponin

**Abstract**-Acute toxicities of purified ginseng saponin (PGS) in mice, and subacute toxicities of PGS in rats were investigated. Average lethal doses (LD<sub>50</sub>) of PGS in male mice were 270mg/kg (*i.v.*), 342mg/kg (*i.p.*), 505mg/kg (*i.m.*), 950mg/kg (*s.c.*), and more than 5,000mg/kg (*p.o.*), respectively. Results of subacute toxicity of PGS was as follows. Body weight was markedly increased by administration of PGS 7.7mg/kg but side effects were shown by administration of 77mg/kg and above dose. Especially administration of PGS 240mg/kg caused a marked decrease of albumin/globulin ratio, and 28% increase of urea nitrogen in serum, as well as 33% increase of liver weight/body weight ratio.

人蔘成分에는 glycoside, 脂肪酸, peptide, steroid, polyethylene系 化合物등 여러가지가 있으나 生體代謝에 중요한 핵산, 蛋白質合成促進<sup>1-6</sup> 및 脂肪合成促進<sup>7</sup> 등에는 사포닌이 유효하다고 인정되고 있다. 현재까지 인삼사포닌은 12종류가 밝혀졌으며 純粹分離된 사포닌의 藥物學的 特性에 對한 보고도 누적되고 있다. 그러나 人蔘사포닌의 急性 및 亞急性에 대해서는 아직도 연구가 미흡한 실정이며 여태까지의 보고는 순도가 낮은 人蔘總사포닌 또는 각각의 ginsenoside에 대한 平均致死量(LD<sub>50</sub>) 및 溶血現象에 대한 연구결과였다. 즉 Nabata등<sup>8</sup>은 ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc를 주성분으로 하는 中性사포닌化合物를 마우스에 靜脈注射 또는 腹腔注射하였을때 LD<sub>50</sub>가 각각 367, 545mg/kg이었다고 보고하였으며, Kaku<sup>9</sup>등은 각각의 ginsenoside에 대한 LD<sub>50</sub>를 조사한 결과 Rb<sub>2</sub>가 가장 毒性이 강하다고 보고하였다. 또한 禹<sup>10</sup>의 보문에 의하면 총사포닌을 생쥐에 皮下注射 또는 腹腔內에 注射하였을때 LD<sub>50</sub>가 각각 1,490 및 695mg/kg이었다. Namba등<sup>11</sup>은 人蔘사포닌의 溶血性에 관한 연구에서 總사포닌은 溶血活性을 나타내는 群(Rg, Rh)과 溶血防禦活性을 나타내는 群(Rb, Rc)이 있다고 밝혔으며 또한 그들은<sup>12</sup> 1% 사람 血球懸濁液에 대한 總사포닌의 50% 溶血值(HD<sub>50</sub>)가 25μg/ml임을 보고하였다. 아울러 金<sup>13</sup>등도 ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rc를 생쥐에 靜脈注射할때 LD<sub>50</sub>가 각각 243, 130mg/kg임을 보고하였다. 따라서 저자들은 순수하게 정제된 人蔘總사포닌의 急性 및 亞急性毒性에 관해 검토하였으며 그 결과 약간의 知見을 얻었기에 보고하는 바이다.

## 實驗方法

**實驗材料**—1) 정제된 人蔘總사포닌 : 紅尾蔘을 70%에 탄올로 50°C에서 抽出, 減壓濃縮하여 에 탄올엑기스로 한후 물을 同量加하여 녹이고 40% NaOH에 용액으로 液性을 中性(pH7.0~7.2)으로 하였다. 여기에 benzene과 물을 1:1로 혼합한 용매를 가해 3회 抽出한후 水層을 水飽和부탄올로 5회 抽出하여 부탄올層을 濃縮, 粉碎하여 粗사포닌을 얻었다. 이 粗사포닌을 클로로포름으로 다시 4회 抽出하여 여과하고 여과殘査를 乾固시킨후 메탄올에 溶解하여 活性炭처리를 거쳐 증발농축하여 白色純品사포닌을 얻었다. 이렇게 정제된 人蔘總사포닌을 本研究所에서 洪<sup>23)</sup> 등이 확립한 방법으로 HPLC를 시행하여 각각의 ginsenoside 표준곡선과 대조한결과 ginsenoside Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd 등의 protopanaxadiol系 사포닌이 protopanaxatriol系 사포닌보다 약 1.5배 많이 함유되어 있음을 알았다(Fig. 1).



**Fig. 1**—HPLC pattern of purified ginseng saponin.

Instrument: Waters Associates Model 244

Column :  $\mu$  Bondapak Carbohydrate analysis (0.4×30cm)

Detector : RI (8x)

Solvent : CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/BuOH = 80 : 20 : 15

line phosphatase 活性, total protein, albumin, Ca<sup>#</sup>를 分析하였으며 肝과 腦의 inorganic phosphate 는 Fiske-Subbarow法<sup>15)</sup>으로 定量하였다. 또한 各臟器의 病變을 알기위해 各臟器의 무게를 측정하고 肉眼으로 세밀히 관찰하였다.

2) 實驗動物 : (1) 急性毒性—本研究所 동물실에서 번식시켜 일정한사료(제일고형사료, 송아지용)로 사육한 20~22g의 ICR系 雄性 마우스를 사용하였다.

(2) 亞急性毒性—本研究所 동물실에서 번식시켜 22±2°C에서 일정한사료(제일고형사료, 송아지용)로 사육한 Wistar系 雄性 白鼠(체중 150±10g)를 사용하였다.

**實驗方法**—1) 急性毒性實驗 : 人蔘사포닌을 각각 靜脈內, 腹腔內, 筋肉, 皮下, 經口으로 投與하여 72시간후의 生死判定으로 LD<sub>50</sub>를 산출하였다. LD<sub>50</sub>계산은 Litchfield-Wilcoxon法<sup>14)</sup>을 사용하였다.

2) 亞急性毒性實驗 : 雄性흰쥐 50마리를 10마리씩 5群으로 하여 사용하였다. 人蔘總사포닌의 投與는 精製된 總사포닌을 水浴上에서 注射用生理食鹽水에 녹여 체중 1kg당 7.7, 24, 77, 240mg씩 1日 1回 28日間 皮下注射(5ml/kg 체중)하였다. 採혈하기전 18시간 동안 絶食시킨 후 Heart puncture하여 採혈하였으며 分離된 血清은 곧 臨床化學檢査에 사용하였다.

3) 臨床化學的檢査 : Gilford system 3500 및 Gilford Diagnostic Reagents를 사용하여 血清中の glucose, cholesterol, urea nitrogen, alka-

實驗結果 및 考察

精製사포닌의 急性毒性—정제사포닌의 마우스에 대한 平均致死量은 Table I 과 같다. 精製사포닌의 急性毒性 증상은 鎮靜상태를 나타내었고, 다량에서는 거의 움직이지 못하고 間代性痙攣을 일으켰다.

Table I—Average lethal doses of purified ginseng saponin in male mouse.

Route of Administration	Number of animals	Average lethal dose mg/kg	Confidence limit mg/kg
<i>i.v.</i>	40	270	257 — 283.5
<i>i.p.</i>	40	342	322.6— 362.5
<i>i.m.</i>	40	505	459 — 555.5
<i>s.c.</i>	40	950	840.7—1,073.5
<i>p.o.</i>	40	>5,000	

精製사포닌의 亞急性毒性—1) 體重增加率 및 臟器검사: Fig. 2에서와 같이 人蔘總사포닌 7.7, 24mg을 투여한 群에서는 對照群에 비해 현저한 體重增加를 나타내었으나 77mg投與群은 대조군과 유사한 체중증가를 나타내었으며 240mg투여군에서는 오히려 체중이 대조군보다 減少하였다. 특히 240mg投與群은 肝의 크기가 대조군에 비해 훨씬 커서 肝重量/體重의 比가 대조군보다 33%나 증가하였다(Fig. 3). 이렇게 肝중량/체중의 比가 크게 증가된 것은 사포닌의 毒性때문인 것으로 사료된다. 그러나 어느 실험동물의 各 臟器에서도 病變은 관찰되지 않았다.

2) 臨床化學的 檢査: 血液中の Glucose와 Cholesterol은 人蔘總사포닌을 用量別로 투여하더라도 有意性있는 變化를 나타내지 않았으나 Urea Nitrogen은 77mg 및 240mg 투여군에서 각각 14

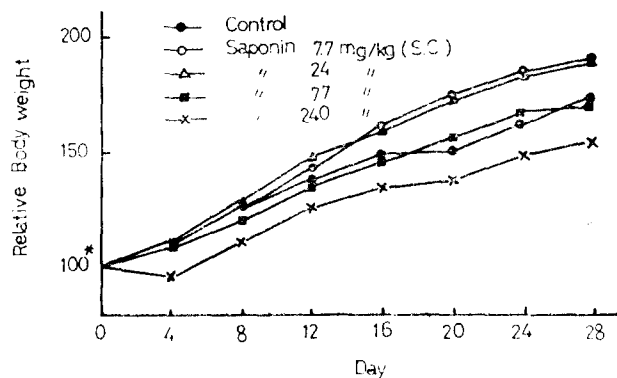


Fig. 2—Effect of ginseng saponin on relative body weight change of rat.

Purified ginseng saponin was administered subcutaneously once per day for 4 weeks.

\* The initial mean value of 10 rats' body weight was assumed to be 100.

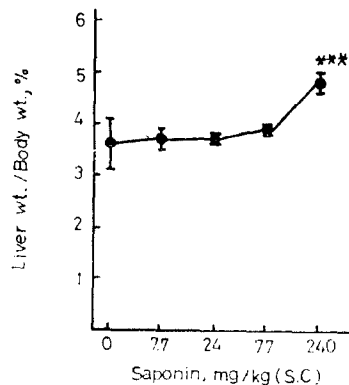


Fig. 3—Effect of ginseng saponin on relative liver weight (liver weight/body weight).

Purified ginseng saponin was administered subcutaneously once per day for 4 weeks. Mean value and standard error of 10 rats are shown.

% ( $0.02 < p < 0.05$ ) 및 28% ( $0.001 < p < 0.01$ )씩 유의성있게 증가되었다(Fig. 4). 金 등<sup>16)</sup>은 人蔘分末을 흰쥐에 투여시 血糖이上昇된다고 보고하였으나, 大浦 등<sup>17)</sup>은 prostisol(fraction 3, 50mg/kg체중) 投與 4시간후에 血糖이 15% 저하된다고 보고하였다. 또한 Cho 등<sup>18)</sup>은 人蔘總사포닌을 토끼에 투여하였을때, anticholesterolemic activity를 나타내지 않는다고 하였으나, 朴<sup>19)</sup> 및 朱<sup>20)</sup> 등은 人蔘總사포닌이 흰쥐의 cholesterol 농도를 감소시킨다고 보고하였다. 한편 전체非蛋白質성분의 약 절반을 차지하며 肝에서 생성되어 腎臟을 통해 배설되고 있는<sup>21)</sup> blood urea nitrogen (BUN)은 絲球體腎炎, 腎炎 그리고 腎臟의 多囊性질환과 같은 腎臟機能손상시에 증가된다<sup>22)</sup>고 알려져 있다. 따라서 人蔘總사포닌을 소량투여시에는 glucose, cholesterol 및 BUN는 영향을 받지 않으나, 77mg이상 과량투여시에는 腎臟機能이 크게 손상됨을 알수 있다.

Table II—Effect of ginseng saponin on protein concentration in serum.

Saponin <sup>a)</sup> (mg/kg)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Globulin (g/dl)	Albumin/Globulin
0	6.49 ± 0.34 <sup>b)</sup>	3.27 ± 0.22	3.22	1.02
7.7	7.00 ± 0.37**	3.68 ± 0.30**	3.31	1.11
24	6.86 ± 0.29*	3.47 ± 0.16*	3.38	1.03
77	6.60 ± 0.15	3.40 ± 0.11	3.20	1.06
240	6.65 ± 0.20	3.08 ± 0.10*	3.57	0.86

a) Purified Ginseng saponin was administered subcutaneously once per day for 4 weeks

b) Mean value and standard error of 10 rats.

\*  $0.01 < p < 0.05$

\*\*  $0.001 < p < 0.01$

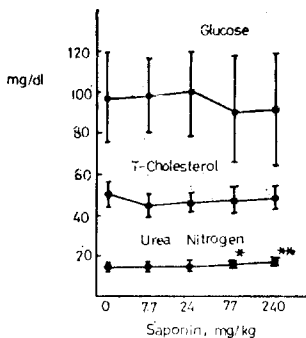


Fig. 4—Effect of ginseng saponin on glucose, cholesterol and urea nitrogen in serum.

Purified ginseng saponin was administered subcutaneously once per day for 4 weeks. Mean value and standard error of 10 rats are shown.

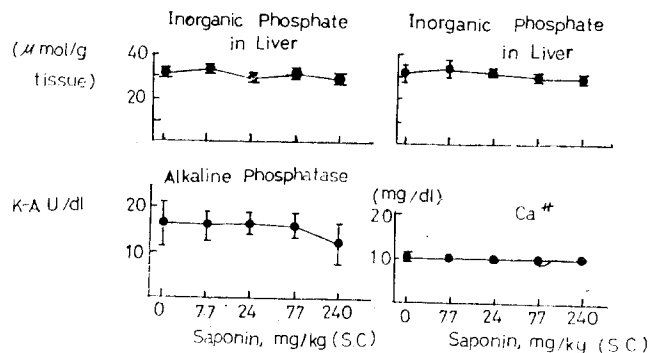


Fig. 5—Effect of ginseng saponin on Ca<sup>2+</sup>, alkaline phosphatase in serum and inorganic phosphate in brain and liver.

Purified ginseng saponin was administered subcutaneously once per day for 4 weeks. Mean value and standard error of 10 rats are shown.

血液中の 總 단백질 및 albumin量은 人蔘總사포닌 7.7mg 및 24mg 투여군에서 대조군보다 각각 12.5%( $0.001 < p < 0.01$ ) 및 7.8%씩 증가하여 人蔘사포닌이 蛋白質促進 효과가 있다는 Oura<sup>1-5)</sup> 및 Hiai<sup>6)</sup> 등의 報文과 일치하였으나 人蔘總사포닌을 24mg이상 투여시에는 7.7mg投與때보다 蛋白質增加 효과가 점차로 감소되었다(Table II). 특히 人蔘總사포닌을 240mg 投與時에는 serum albumin 농도 및 albumin/globulin비가 각각 5.9% 및 16%씩 낮아짐으로써 蛋白質合成이 저해되든가 또는 蛋白質代謝의 균형이 깨어짐을 알수 있었다.

血液中の  $Ca^{2+}$ , alkaline phosphatase 活性 및 肝과 腦에서의 inorganic phosphate 농도등에는 過量的 人蔘總사포닌을 投與하더라도 거의 변화가 없었다(Fig. 5).

以上과 같은 실험결과로 보아 人蔘總사포닌은 少量을 투여할때에는 蛋白質合成促進 및 體重增加 등의 효과를 기대할 수 있으나 77mg以上の 過량을 투여할때에는 albumin/globulin비의 감소, 肝 및 腎機能의 손상등 毒性을 나타내었다. Chen<sup>24)</sup> 등은 protopanaxatriol 계사포닌은 배설이 느리고 protopanaxadiol계는 배설이 빠르다고 보고 하였으며, 따라서 이러한 中毒현상은 protopanaxatriol계가 축적되었기 때문으로 사료된다. 人蔘總사포닌을 長期間 皮下注射할때 毒性이 發現되지 않는 最大用量은 體重 1kg當 약 80mg 以下일 것으로 추정되며, 그 정확한 用量은 만성毒性實驗 및 生殖實驗등을 계속해야 究明될것으로 사료된다.

## 結 論

精製된 人蔘總사포닌의 急性 및 亞急性毒性에 대한 실험결과는 다음과 같다. 雄性마우스의 平均致死量(LD<sub>50</sub>)은 270mg(i.v.), 342mg(i.p.), 505mg(i.m.), 950mg(s.c.) 및 5000mg/kg 以上(p.o.)이었다.

亞急性毒性實驗結果 체중증가와 血清蛋白質含量增加등에서 체중 1kg當 人蔘總사포닌 7.7mg을 투여할 때 가장효과가 좋았으며, 그보다 過量일때는 7.7mg投與群보다 효과가 減少되었다. 특히 人蔘總사포닌 77mg을 투여한群에서는 BUN의 增加 및 體重增加率의 減少등으로 人蔘總사포닌의 副作用이 發現되었으며, 240mg을 皮下注射했을때에는 副作用이 더커서 1) 體重增加率이 對照群보다 크게 減少되었고 2) 肝重量/體重의 比는 33%나 增加되었으며 3) 腎機能損傷으로 BUN值는 28%나 上昇되었고 4) 蛋白質代謝의 機能沮害로 血液中の albumin/globulin비가 16%나 減少되었다. 그러나 어느用量에서도 血液中の 總蛋白質量, glucose, cholesterol,  $Ca^{2+}$ , alkaline phosphatase 活性 및 肝과 腦에서의 inorganic phosphate含量등에는 別로 영향을 미치지 않았으며, 各臟器의 病變도 인정되지 않았다.

## 文 獻

1. H. Oura, S. Hiai, S. Nakashima and K. Tsukada, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 453(1971).
2. H. Oura, S. Hiai and H. Seno, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1598(1971).
3. H. Oura, S. Nakashima, K. Tsukada and Y. Ohta, *ibid.*, **20**, 980(1972).
4. H. Oura, K. Tsukada and H. Nakagawa, *ibid.*, **20**, 219(1972).
5. H. Oura, S. Nakashima, K. Tsukada and Y. Ohta, *ibid.*, **20**, 980(1972).
6. S. Hiai, H. Oura, K. Tsukada and Y. Hirai, *ibid.*, **19**, 1656(1971).
7. M. Yamamoto, A. Kumagai and Y. Yamamura, *Proc. Intl. Ginseng Symposium*, 129(1974).
8. H. Nabata, H. Saito and K. Takagi, *Japan J. Pharmacol.*, **23**, 29(1973).
9. T. Kaku, T. Miyama, T. Uruno, I. Sako and A. Kinoshita, *Arzneim. Forach.*, **25**, 343(1975).
10. 禹麟根, 生藥學會誌, **7**, 119(1976).
11. T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tomimori, K. Kobashi, K. Mitsui and J. Hasi, *Chem. Pharm. Bull.*,

- 21, 459(1973).
12. T. Namba, M. Yoshizaki, T. Tomimori, K. Kobashi, K. Mitsui and J. Hasi, *Yakugaku Zasshi*, **94**, 252(1974).
13. 金洛斗, 韓秉勳, 李殷芳, 孔宰洋, 金明惠, 秦昶培, 生藥學會誌, **10**, 61(1979).
14. J.T. Litchfield and Jr. F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **96**, 99(1949).
15. C.H. Fiske and Y. Subba Row, *J. Biol. Chem.*, **66**, 375(1925).
16. Y.E. Kim, B.H. Han, K.S. Juhn and B.J. An, *Yakhak Hoeji*, **7**, 18(1963).
17. 大浦彦去, 日合獎, 代謝, **10**, 102(1973).
18. H.W. Cho and J.S. Oh, *Yakhak Hoeji*, **6**, 19(1962).
19. J.W. Park, *Choongang Uihak*, **17**, 41(1969).
20. 朱忠魯, 延世論叢, **10**, 487(1973).
21. I. Davidson and J.B. Henry, *Clinical Diagnosis*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1969, p. 541.
22. N.W. Tietz, *Fundamentals of Clinical Chemistry*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1970, p. 719.
23. 洪淳根, 朴恩奎, 李春寧, 金明運, 藥學會誌, **23**, 181(1979).
24. S.E. Chen, R.J. Sawchuk and E.J. Staba, *Proc. of 2nd Intl. Ginseng Symp.*, Korea Ginseng Research Institute, Seoul, Korea, 1978, p. 55.